

Diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de los niños con púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde

Ram Kalpatthi^a y James B. Bussel^b

^aDivision of Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina y ^bDivision of Pediatric Hematology and Oncology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York, EEUU

Correspondencia: James B. Bussel, MD, Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital, Payson 695, 525 East 68th Street, New York, NY 10021-4885, EEUU.

Tel: +1 212 746 3494; fax: +1 212 746 5121; dirección electrónica: jbusse1@med.cornell.edu

Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:8-16

Finalidad de la revisión

La púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde es infrecuente en los niños, pero conlleva una morbilidad considerable, e incluso mortalidad. El tratamiento de estos niños es controvertido a pesar de contar con varias opciones terapéuticas, ya que estas estrategias no se han comparado directamente y existen muchas definiciones de púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde. En esta revisión se ofrece una actualización acerca de la patogenia, diagnóstico y opciones terapéuticas en los niños con púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde aguda y crónica intensa.

Datos recientes

Los estudios recientes han puesto de manifiesto varias alteraciones inmunológicas (estado proinflamatorio predominante, trombopoyesis inadecuada y diversos trastornos de los linfocitos B y T) en la patogenia de la púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. Algunos fármacos nuevos que se dirigen contra algunos de estos mecanismos (p. ej., anticuerpo monoclonal anti-CD20 o fármacos trombopoyéticos) han obtenido resultados prometedores en ensayos clínicos recientes, de manera fundamental, aunque no exclusiva, en adultos.

Resumen

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde requiere, con frecuencia, varios fármacos que sólo aportan efectos beneficiosos a corto plazo. La ausencia de unas ideas claras acerca del uso de estos fármacos, sus efectos secundarios adversos y la incapacidad de abordar específicamente la enfermedad de un paciente concreto generan frustración entre los pacientes, familias y médicos. No obstante, un mejor conocimiento de la patogenia, junto con la disponibilidad de tratamientos más modernos con diferentes mecanismos de acción, debería permitir un mejor control de estos pacientes.

Palabras clave

Autoimmunity, chemotherapy, hemorrhage, immunosuppression, platelets.

Curr Opin Pediatr 20:8-16.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es la enfermedad autoinmunitaria hematológica más frecuente en los niños y adultos. La PTI se clasifica en dos tipos con arreglo a la duración de la enfermedad: aguda (menos de 6 meses) y crónica (6 meses o más) [1,2]. La PTI aguda suele aparecer en el plazo de unas semanas tras una infección viral o bacteriana en dos tercios de los pacientes. También puede surgir después de recibir una vacuna, como la triple vírica (TV). En los casos 'típicos' de PTI aguda infantil resulta controvertido si hay que tratar (y a quién). En general, recomendamos el tratamiento en los pacientes sintomáticos, aparte de petequias y equimosis, y en todos los que tienen un recuento plaquetario inferior a 10-20.000/ μ l.

Afortunadamente, la mayoría de los niños con PTI aguda (70%-90%) logran una remisión completa de manera espontánea durante los 12 meses siguientes al diagnóstico inicial [3,4]. El otro 10%-30% presenta una PTI crónica. Algunos niños con PTI crónica mejoran al cabo de más tiempo, transcurridos seis meses desde el diagnóstico. Otros, especialmente los que manifiestan una trombocitopenia más pronunciada, siguen precisando tratamientos repetidos, un seguimiento frecuente y una modificación del modo de vida. Algunos niños requieren un tratamiento continuado, aunque siguen respondiendo a él, mientras que otros nunca responden bien al tratamiento o lo hacen inicialmente, para tornarse rebeldes al mismo con posterioridad. Por consiguiente, en función de la definición, hay una PTI rebelde crónica e intensa en el 2%-10% de los niños que debutan con una PTI 'aguda'.

El término PTI rebelde alude en este caso a los pacientes con trombocitopenia persistente (es decir, recuento plaquetario de $20.000/\text{mm}^3$ o menos) durante más de 6-12 meses y con manifestaciones hemorrágicas, como mínimo, leves. Es posible que haya fracasado (o no) una esplenectomía y, en general, requieren tratamiento adicional para aumentar y mantener el recuento plaquetario con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas. Dado que el tratamiento de estos pacientes es complicado y supone todo un reto, genera frustraciones en el paciente, su familia y los médicos [5-7].

La definición es arbitraria, si bien tiene en cuenta varios conceptos básicos de la PTI. En primer lugar, en el pasado no se habría considerado "rebeldes" a los pacientes hasta que no hubieran mostrado falta de respuesta a la esplenectomía, ya que ésta provoca una respuesta prolongada en el 75% de los niños con PTI [1,8]. En la población infantil suele practicarse una esplenectomía en los que presentan una trombocitopenia intensa y no controlable durante más de 12 meses y normalmente se evita en los menores de 5 años debido a un mayor riesgo de sepsis. No obstante, con una frecuencia cada vez mayor durante los últimos años, las familias rechazan la esplenectomía por diversos motivos. Uno es la mayor variedad de tratamientos disponibles en la actualidad, combinado con la reticencia a extirpar parte del organismo. Otro es que, a los pacientes con PTI crónica que mantienen un recuento plaquetario por encima de $20.000/\text{mm}^3$ sin tratamiento, no se les recomendaría, en general, que se sometieran a una esplenectomía (salvo por circunstancias individuales) [6,9]. Por último, el hecho de esperar más de 6-12 meses antes de la esplenectomía deja tiempo suficiente para considerar y reevaluar otros diagnósticos diferenciales de una trombocitopenia persistente, p. ej., trombocitopenias hereditarias, como la familia MYH9-RD, que no se tratarían por medio de esplenectomía.

Al igual que su definición, el tratamiento de la PTI rebelde crónica infantil también es controvertido. Hace dos decenios, el pilar fundamental del tratamiento de la PTI rebelde consistía en la administración adicional (indefinida) de corticoides, azatioprina o quimioterápicos (en especial, vincristina y ciclofosfamida). El precio que hay que pagar por estos tratamientos son unos efectos secundarios sistémicos graves, además de una inmunodepresión profunda. Con el incremento del conocimiento de la fisiopatología de la PTI y el descubrimiento de varios agentes terapéuticos nuevos durante los últimos años, el abordaje de estos pacientes se encuentra en un proceso de cambio drástico.

En esta revisión se exponen las opciones terapéuticas novedosas con las que se cuenta para tratar la PTI rebelde infantil. El interés se centrará en tres aspectos. El primero es la fisiopatología de la PTI con miras a entender los procesos que generan la situación de 'rebeldía'. El segundo es el diagnóstico diferencial, en el que han de tenerse

en cuenta no sólo las trombocitopenias de origen farmacológico y familiares, sino también el síndrome mielodisplásico (SMD). En la tercera parte se analizan las opciones terapéuticas en los pacientes con PTI rebelde crónica. Según se ha indicado previamente, estos pacientes 'rebeldes' pertenecen a dos grupos solapados: los que responden al tratamiento, pero lo siguen precisando, y los que responden de manera deficiente, en el mejor de los casos, a los tratamientos convencionales.

Fisiopatología de la púrpura trombocitopénica inmunitaria

La PTI es un trastorno autoinmunitario adquirido que se caracteriza por destrucción plaquetaria acelerada y trombocitopenia [10*,11]. En general, se considera que la destrucción de las plaquetas se encuentra mediada por anticuerpos antiplaquetarios producidos por linfocitos B autorreactivos y células plasmáticas, así como que estos anticuerpos desencadenan una fagocitosis plaquetaria a través de los receptores Fcγ de los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear (sistema reticuloendotelial), especialmente los presentes en el bazo. Los estudios han revelado que muchos pacientes, aunque no todos, con una PTI crónica intensa tienen anticuerpos detectables contra glucoproteínas plaquetarias [12,13]. Un motivo para no lograr detectar autoanticuerpos en un caso aparente de PTI podría ser otro mecanismo de destrucción plaquetaria, p. ej., linfocitos T citotóxicos CD8⁺ activados. De no ser así, quizá se produzca una destrucción plaquetaria autoinmunitaria mediada por anticuerpos, pero con defectos en el análisis de autoanticuerpos antiplaquetarios que impiden su detección. Por último, los anticuerpos que destruyen las plaquetas podrían dirigirse contra otros objetivos presentes en las plaquetas, p. ej., fosfolípidos, que no se detectarían con los análisis actuales específicos de glucoproteínas plaquetarias.

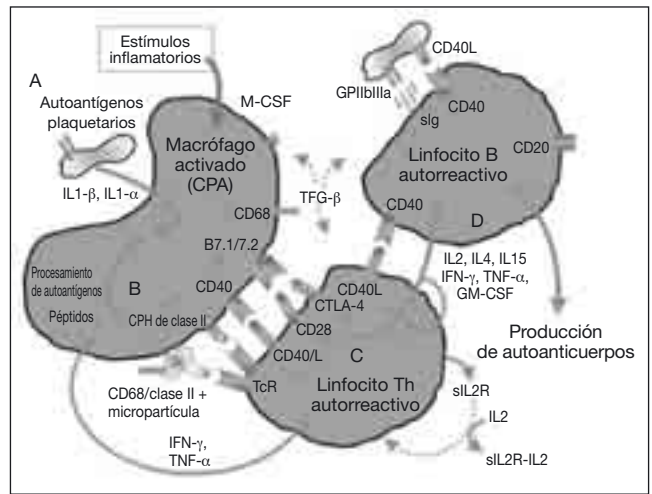
Por otro lado, también se ha planteado la hipótesis no contrastada de que la resistencia a la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en los sujetos con PTI mediada por anticuerpos podría depender del objetivo de estos anticuerpos. Por ejemplo, la presencia de anticuerpos anti-GPIIb/IIIa indicaría sensibilidad, mientras que los anti-GPIIb/IX permitirían predecir resistencia [14,15*]. Por último, los anticuerpos IgG siempre han predominado en los estudios fisiopatológicos de la PTI. En una fracción variable de pacientes con PTI también se han demostrado IgA, IgM y los componentes C3 y C4 del complemento en las plaquetas [16,17]; sin embargo, sigue sin estar clara su función en la mediación de la destrucción plaquetaria en los pacientes con PTI.

Varios estudios han aportado datos que sugieren la existencia de una función importante de los linfocitos T, especialmente de los T colaboradores y las citocinas que sintetizan, en la mediación de la PTI [2,18]. Los linfoci-

tos T colaboradores (T_h) se clasifican en dos tipos a tenor de las citocinas que producen; la respuesta T_{h1} se caracteriza por la síntesis de interleucina-2, interferón- γ , factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral- α , mientras que la respuesta T_{h2} se identifica por las interleucinas-4, 5 y 10 [11]. En los ratones, se sabe que el equilibrio T_{h1}/T_{h2} regula el sistema inmunitario en condiciones normales y se altera en muchas enfermedades autoinmunitarias. Este paradigma se ha extendido a los seres humanos y muchos trastornos autoinmunitarios, incluida la PTI, se asocian a un predominio de los linfocitos $CD4^+ T_{h1}$ y sus tipos de citocinas, mientras que los $CD4^+ T_{h2}$ confieren protección contra la autoinmunidad. Los estudios han indicado que un cociente T_{h1}/T_{h2} alto podría estar relacionado íntimamente con la etiología, intensidad y cronicidad de la PTI [19,20]. También se ha documentado una inversión de este cociente durante la remisión, lo que indica que la PTI activa podría obedecer de manera predominante a una activación T_{h1} [20]. Además del estado T_{h1} predominante, ahora se ha descrito un defecto de linfocitos reguladores $T CD4^+CD25^+$ en adultos con PTI [21-24]. Esto provoca una incapacidad de suprimir los linfocitos T y B autorreactivos, lo que origina una producción continuada de autoanticuerpos. Finalmente, por ahora se desconoce si la destrucción de plaquetas (y megacariocitos) mediada por linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ contribuye a la trombocitopenia en pacientes excepcionales. En conjunto, cada vez es más evidente que la trombocitopenia de la PTI se debe probablemente a interacciones complejas de diversas partes del sistema inmunitario, como las que se representan esquemáticamente en la figura 1 [25]. En términos generales, aún no se cuenta con la capacidad de descubrir qué es lo más importante en un paciente concreto.

Las estimaciones iniciales de una mayor producción plaquetaria en los adultos con PTI derivaron de varios conjuntos de datos. Harrington y cols. describieron inicialmente la administración de infusiones de plasma procedentes de pacientes con PTI a receptores normales [26] en 1951. Estos estudios no sólo confirmaron por primera vez el mecanismo de una mayor destrucción plaquetaria, sino también que el bazo era el ‘destructor’ de las plaquetas, en lugar del supresor de su producción. En la década de los años sesenta, Shulman y cols. [27] ampliaron las investigaciones seminales de Harrington en las que estudió la utilidad de la esplenectomía, los esteroides e incluso la destrucción de eritrocitos precedentes para ver el modo en que estas manipulaciones modificarían los efectos de estas infusiones de plasma. En dos estudios iniciales sobre la PTI se constató un aumento (aunque sólo de carácter leve) del ritmo de producción plaquetaria [28,29]. Estos dos estudios se vieron respaldados por un mayor número de estudios en los que se utilizaron plaquetas alógenas marcadas con cromo y en los que pudieron demostrarse semividas plaquetarias de tan sólo 30

Figura 1 En la patogenia compleja de la trombocitopenia inmunitaria interviene la estimulación de células presentadoras de antígenos, la generación de linfocitos B autoreactivos con producción resultante de autoanticuerpos y la activación de linfocitos T con síntesis de citocinas T_H1 que dan lugar, en último término, a eliminación plaquetaria y trombocitopenia



CPA, célula presentadora de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos; R, receptor; TGF, factor de crecimiento transformador; Th, T colaboradores; TNF, factor de necrosis tumoral. Adaptado de la cita bibliográfica [23].

minutos. Por último, algunos signos clínicamente evidentes en básicamente todos los pacientes con PTI de todas las edades son la visualización de un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea, así como la recuperación reducida de forma variable y la semivida breve de las plaquetas transfundidas. En resumen, existen datos considerables e incontrovertibles de que la destrucción plaquetaria desempeña una función importante en la PTI.

La suposición ha sido que, en los pacientes con PTI, existe una mayor producción plaquetaria compensadora, aunque insuficiente. Entre 1985 y 1990, Stoll, Ballem, Gernsheimer y Siegel aprovecharon la mayor eficiencia del marcado de las plaquetas con óxido de indio para estudiar la semivida plaquetaria en los sujetos con PTI por medio de plaquetas autólogas en lugar de alogénas, así como para estudiar a pacientes con PTI y recuentos plaquetarios bajos [30-33]. El hallazgo de unas semividas plaquetarias relativamente prolongadas, de hasta 3 días, en los pacientes con PTI señaló la posibilidad de que las plaquetas no se producían, en realidad, a un mayor ritmo [30-32]. Houwerzijl y otros grupos han explicado la paradoja de una producción plaquetaria disminuida a pesar de un aumento de los megacariocitos en la médula ósea, ya que observaron que los megacariocitos presentes en la médula se encuentran, con frecuencia, dañados y en el proceso de apoptosis (o paraapoptosis) [34,35]. Otros datos que respaldan la existencia de una trombopoyesis inadecuada en

la PTI comprenden la presencia de anticuerpos que bloquean la maduración de los megacariocitos, incluido un estudio de niños con PTI crónica y concentraciones 'normales' de trombopoyetina (TPO) en comparación con pacientes con anemia aplásica, una trombocitopenia igual de intensa y respuesta plaquetaria *in vivo* al factor de crecimiento y desarrollo de los megacariocitos [36-39].

Estos datos, aunque obtenidos principalmente en adultos, sugieren la posibilidad de que una producción plaquetaria deficiente contribuya considerablemente a la trombocitopenia de la PTI y, en consecuencia, podría ser importante en la resistencia a los tratamientos cuyo mecanismo de acción fundamental consiste en interferir en la destrucción plaquetaria. Michel observó que el número de plaquetas grandes antes del tratamiento sirvió para predecir la respuesta plaquetaria aguda (primeras 24 h) a IGIV y anti-D por vía intravenosa: los pacientes con una mejor respuesta a IGIV y anti-D por vía intravenosa tuvieron datos indirectos de una producción plaquetaria aumentada (plaquetas más grandes y presumiblemente más jóvenes) [40].

Diagnóstico diferencial

Se piensa que un hemograma (en condiciones ideales, no sólo un recuento diferencial, sino también un recuento de reticulocitos) con examen de un frotis sangre de periférica es la única prueba necesaria en el momento de presentación inicial de una aparente PTI. No obstante, cuando un paciente es rebelde al tratamiento han de excluirse otras posibles causas que pueden remedar una PTI crónica. Aunque una leucemia es, por lo general, bastante evidente, otras causas no siempre son clínicamente obvias. En la Tabla 1 se enumera un listado de otros análisis de laboratorio para estudiar algunas de estas causas alternativas. Ante un paciente con enfermedad persistente, hay varias opciones concretas que deben reevaluarse de una forma más detallada.

En caso de que el paciente tenga posiblemente una trombocitopenia de origen farmacológico, con independencia de que se soliciten o no análisis, han de interrumpirse todos los fármacos perjudiciales posibles con sustitución por otros medicamentos según proceda. Cabe la posibilidad de que el inicio de la PTI haya sido idiopático (no

comenzó como consecuencia de la medicación), pero que no se resuelva debido a la instauración posterior de un fármaco que ha perpetuado la PTI, p. ej., ácido valproico.

No es raro que los pacientes con trombocitopenias hereditarias familiares hayan recibido un tratamiento de 'PTI' inapropiado, como ciclofosfamida y esplenectomía. Las trombocitopenias hereditarias son un conjunto complicado, pero importante, de síndromes a tener en cuenta porque se pasan por alto con frecuencia. En la Tabla 2 se describe cuándo han de sospecharse estos síndromes hereditarios y se recogen las características que permiten sospechar síndromes concretos.

El SMD puede provocar confusión (aunque es relativamente más frecuente en los ancianos) porque la médula es hipercelular, al igual que la de la PTI, y también porque suele existir un componente autoinmunitario. Asimismo, es posible que las características indicativas de SMD, tales como otras citopenias, una citogenética medular anormal y una morfología inequívocamente anormal de la médula, no se tornen evidentes hasta fases avanzadas del proceso. Por consiguiente, conforme evoluciona el SMD, puede remedar cada vez más una PTI rebelde y quizá sea necesario obtener muestras repetidas de médula ósea para realizar el diagnóstico.

Las infecciones persistentes pueden causar una aparente PTI rebelde. La identificación del microorganismo infeccioso permitirá su tratamiento, con probable mejoría de la PTI tras su erradicación o supresión en función del tipo de infección. En particular, entre ellos figuran VIH, virus de la hepatitis C, *Helicobacter pylori* (comentado a continuación) y citomegalovirus (CMV).

En general, en el diagnóstico y tratamiento de la PTI rebelde crónica se requieren reevaluaciones cuidadosas, lo que incluye análisis completos de la médula ósea. También es posible que se precisen estudios de las infeccio-

Tabla 1 Evaluación de laboratorio recomendada en los niños con trombocitopenia rebelde persistente

- (1) Anticuerpos antinucleares, ADN bicatenario, C3, C4, p-ANCA y c-ANCA (para descartar lupus eritematoso sistémico y otras conjuntivopatías)
- (2) Concentraciones cuantitativas de inmunoglobulinas y concentración de anticuerpos antineumocócicos (para descartar una inmunodeficiencia variable común)
- (3) Análisis fecal de antígenos o prueba del aliento con urea para identificar *H. pylori*
- (4) Aspirado y biopsia de médula ósea con citometría de flujo y citogenética para identificar síndromes mielodisplásicos e insuficiencia medular
- (5) Estudios virales con uso de PCR para identificar VIH, virus de la hepatitis C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus herpes humano 6 y 8

Tabla 2 Evaluación de la trombocitopenia hereditaria

- (a) Sospecha de trombocitopenia hereditaria
 - (i) Presente desde el nacimiento
 - (ii) Recuento estable durante un periodo de tiempo prolongado
 - (iii) Antecedentes familiares próximos, como padres e hijos o hermanos e hijos varones de la madre
 - (iv) Demasiadas plaquetas y demasiado grandes en el frotis de sangre periférica
 - (v) Falta de respuesta 'absoluta' a tratamientos específicos de la púrpura trombocitopénica inmunitaria, especialmente a inmunoglobulina intravenosa
- (b) Datos específicos de síndromes hereditarios asociados a trombocitopenia
 - (i) Ausencia de radio: síndrome de trombocitopenia-ausencia de radio
 - (ii) Plaquetas pequeñas e inmunodeficiencia: síndrome de Wiskott-Aldrich
 - (iii) Plaquetas demasiado grandes, hipoacusia para tonos altos y glomerulonefritis: enfermedad relacionada con MYH9
 - (iv) Retraso mental: síndromes velocardiofacial y de Paris Trousseau
 - (v) Hemorragia con recuentos $\geq 50.000/\mu\text{l}$: síndrome de leucemia-trombocitopenia y síndrome de Bernard-Soulier
 - (vi) Trombocitopenia intensa con progresión a anemia aplásica: trombocitopenia amegacariocítica congénita
 - (vii) Anemia (habitualmente microcítica): defectos de GATA-1

nes anteriores y de síndromes concretos de trombocitopenia hereditaria, p. ej., múltímeros de factor von Willebrand, audiometría o secuenciación del receptor de TPO, en función de cada paciente.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria rebelde infantil

No se ha alcanzado un consenso, o ni siquiera se ha intentado, con respecto a las modalidades de tratamiento de los niños con PTI rebelde. Afortunadamente, los casos de PTI rebelde en la infancia son bastante menos frecuentes que los que afectan a adultos, aunque incluso en los adultos con PTI rebelde no existe consenso. No se dispone de datos que indiquen que un tratamiento particular es mejor y debe utilizarse antes que otro. Las comparaciones derivan de estudios piloto independientes con un solo grupo, en lugar de ensayos aleatorizados. Se ha reconocido cada vez más que el tratamiento ha de individualizarse con arreglo a las necesidades del paciente (p. ej., práctica deportiva y otros tipos de actividad física), el modo de vida y las preferencias de la familia. Algunos pacientes con PTI crónica tienen un riesgo bajo de complicaciones hemorrágicas y logran llevar una vida cotidiana más o menos normal exclusivamente con observación. Sin embargo, otros sujetos con una trombocitopenia más acusada, con más hemorragias o con una mayor actividad, sobre todo adolescentes, experimentan más problemas hemorrágicos de manera espontánea (p. ej., menorragia) o con los traumatismos y, por consiguiente, requieren unos recuentos plaquetarios más altos. En estos casos han de sopesarse de forma individual los efectos beneficiosos y riesgos o efectos secundarios que conlleva cada opción terapéutica. Otro factor es que algunos pacientes con PTI presentan una sensación generalizada de cansancio, lo que incluye síntomas físicos y mentales, cuando el recuento plaquetario es (muy) bajo. Este podría ser otro motivo para tratar a los pacientes más allá de la simple prevención de los hematomas intracraneales u otras hemorragias graves.

El objetivo principal del tratamiento de los niños con PTI crónica consiste en mantener un recuento plaquetario seguro desde el punto de vista hemostático, en lugar de tratar de lograr la curación, y, por tanto, mejorar la calidad de vida. El médico y el paciente o sus padres deben alcanzar un consenso y tener claro el plan de tratamiento. Este plan debe revisarse de manera periódica. En la Tabla 3 se citan las opciones terapéuticas disponibles actualmente en relación con la PTI rebelde infantil y se exponen en la sección siguiente.

Pacientes con respuesta al tratamiento, pero que siguen precisándolo

Un grupo de pacientes no son realmente rebeldes (sin respuesta) a los tratamientos, sino que presentan una

enfermedad persistente que precisa tratamiento adicional conforme desaparecen los efectos de un tratamiento previo. Es posible que los pacientes con síndrome de Evans formen parte de esta categoría.

Opciones terapéuticas de primera línea

Los corticoides en dosis bajas, la IGIV y la inmunoglobulina anti-D son las opciones utilizadas con más frecuencia, especialmente como tratamientos iniciales, en los pacientes con PTI crónica (Tabla 3A) [2,6]. Estos tratamientos, sobre todo, las dos modalidades de inmunoglobulinas, pueden mantenerse durante varios años en caso de resultar eficaces. Algunos niños con PTI crónica mejoran con el tiempo y pueden suspender el tratamiento; sin embargo, otros tienen una dificultad cada vez mayor para tolerar estos tratamientos, se tornan resistentes a sus efectos plaquetarios [41,42] o bien se muestran frustrados por el hecho de seguir necesitando infusiones frecuentes. En consecuencia, resulta oportuno contemplar otras opciones terapéuticas con posible eficacia en la PTI rebelde crónica.

Esplenectomía

La esplenectomía resulta eficaz en el 75% de los niños [1,8]. La sepsis postesplenectomía es rara, aunque es más habitual en los pacientes con defectos en la producción de anticuerpos. Las vacunas antineumocócica y antime-ningocócica, además de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, se administran de forma sistemática. No está claro el momento idóneo para repetir las vacunaciones, aunque las recomendaciones oscilan entre cada 5 y 10 años. Otra opción que no se ha contrastado consiste en analizar las concentraciones de anticuerpos, es decir, contra el neumococo, para ayudar a decidir el momento de revacunación.

Rituximab

Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha recibido una atención notable en el tratamiento de la PTI rebelde, inicialmente en los adultos con PTI y, acto seguido, en los niños. Se ha convertido en la primera línea de tratamiento de los pacientes que no logran responder a la esplenectomía y también se emplea mucho como estrategia para evitar la esplenectomía. Rituximab interviene en la lisis o la eliminación inmunitaria de los linfocitos B, pero no de las células plasmáticas, por medio de la unión al antígeno CD20. Se desconoce exactamente el mecanismo de acción predominante, si bien es posible que la infusión de rituximab provoque una disminución de la producción de anticuerpos antiplaquetarios, la presentación de antígenos a los linfocitos T o la eliminación de los linfocitos B de memoria autorreactivos. La administración de cuatro ciclos semanales de rituximab (dosis habitual de $375 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{dosis} \cdot \text{semana}$, por vía intravenosa) logra que en torno al 50% de los niños presente una respuesta completa o, al menos, parcial prolongada [43,44]. No se han realizado estudios de dosis-respuesta y los estudios piloto

ponen en duda si podrían utilizarse dosis más bajas. No está claro el tiempo que duran las respuestas en los pacientes que alcanzan la remisión tras la infusión de rituximab. Los sujetos que responden, pero que recidivan posteriormente, presentan con frecuencia una respuesta semejante en los ciclos subsiguientes.

La infusión de rituximab se administra normalmente en el contexto ambulatorio y puede acompañarse de reacciones a la primera infusión (fiebre/escalofríos, urticaria, sensación de roce en la garganta), que suelen ser leves [45]. No obstante, los niños tratados con rituximab por PTI tienen una mayor incidencia de enfermedad del suero, que podría surgir en el 5%-10% de los casos [44]. A pesar de la depleción a largo plazo de linfocitos B, unas concentraciones disminuidas de inmunoglobulina son infrecuentes (salvo posiblemente en los niños muy pequeños) y las infecciones graves son, por lo general, raras. Una excepción es la activación de la infección por hepatitis B en los portadores crónicos, especialmente cuando los pacientes reciben otros inmunodepresores además de rituximab [45]. En consecuencia, antes de administrar rituximab se encuentra indicado el cribado del antígeno de la hepatitis B. No se observan problemas importantes en los pacientes con infección por hepatitis C. Aunque de importancia

incierta, últimamente se han publicado dos casos de leucoencefalopatía multifocal después de un tratamiento conjunto con rituximab e inmunodepresores en dos adultos con lupus eritematoso sistémico [46].

Opciones terapéuticas de segunda línea

Los niños que no responden a la esplenectomía y rituximab y presentan una trombocitopenia persistente suponen un reto notable. Se cuenta con varias opciones terapéuticas, aunque la información acerca de estos tratamientos se limita a casos clínicos o series de casos (Tabla 3B). La disponibilidad limitada de datos con respecto a la eficacia de estos tratamientos en los adultos, dejando al margen a los niños, dificulta en gran medida la elección de un tratamiento antes que otro por parte de los clínicos. A continuación se destacan varios tratamientos porque son controvertidos [erradicación de *H. pylori*, trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH)] o muy prometedores (fármacos trombopoyéticos).

Erradicación de *Helicobacter pylori*

La asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI crónica se ha estudiado considerablemente. Además de su relación con la gastritis y enfermedad ulcerosa péptica, la

Tabla 3 Opciones terapéuticas en los pacientes con PTI rebelde

(a) Tratamientos de mantenimiento de primera línea	
(i)	Corticoides en dosis bajas Dosis: prednisona 0,1-0,2 mg/kg · día por vía oral. Mayor riesgo de aparición de osteoporosis, cataratas e inmunodepresión con su uso prolongado.
(ii)	Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) Dosis: 0,4-1 g/kg cada 2-6 semanas según sea necesario. La cefalea postinfusión puede ser debilitante. Otros riesgos son trombosis e insuficiencia renal
(iii)	Inmunoglobulina anti-D Dosis: 75 µg/kg, por vía intravenosa. Una anemia leve y las reacciones de escalofríos con fiebre son frecuentes, si bien puede aparecer una hemólisis intensa, aunque rara.
(b) Tratamientos de segunda línea	
(i)	Esplenectomía ^a
(ii)	Rituximab ^a
(iii)	Danazol Mecanismo desconocido aunque existe una disminución de la fagocitosis. Surgen recidivas cuando se interrumpe la medicación. Resulta beneficioso en las adolescentes con púrpura trombocitopénica inmunitaria y menometrorragia incontrolable [2,45]. No debe utilizarse en los niños prepúberes debido a sus efectos sobre la edad ósea.
(iv)	Modificación de la respuesta de linfocitos T <i>Azatioprina</i> . La dosis habitual es de 2-3 mg/kg · día por vía oral al acostarse. Logra una tasa de respuesta del 30% cuando se utiliza en monoterapia o combinada con esteroides en dosis bajas. La neutropenia es el efecto secundario limitante de la dosis [2,61]. <i>Ciclosporina A</i> . Tasa de respuesta del 40% según unas pocas series de casos pediátricos. La dosis es de 5 mg/kg dividida en dos dosis diarias, seguido de una vigilancia frecuente de las concentraciones farmacológicas hasta alcanzar 100-200. Sus efectos secundarios comprenden hipertensión arterial, infecciones graves y nefrotoxicidad [62,63]. <i>Micofenolato mofetilo</i> . Datos pediátricos muy limitados. Quizá sea más eficaz en los pacientes con una menor duración de una PTI menos intensa. Entre sus ventajas figura una toxicidad baja (únicamente la cefalea es un efecto secundario frecuente). Podría ser especialmente útil en el síndrome de Evans y el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario [64,65].
(v)	Quimioterapia ^a (CHOP [46,47] o IGIV-anti-D por vía intravenosa-metilprednisolona por vía intravenosa ± alcaloides de la vinca combinados con danazol y azatioprina [48])
(vi)	Pulsos de corticoides Metilprednisolona (20-30 mg/kg) o dexametasona (1 mg/kg · día durante 3-4 días) por vía intravenosa cada mes durante 3-4 meses. Pueden ser útiles cuando se desea una elevación rápida del recuento plaquetario. Los efectos tóxicos agudos y la ausencia de respuestas mantenidas en los pacientes con enfermedad crónica son factores limitantes [66].
(vii)	Erradicación de <i>H. pylori</i> ^a
(viii)	Otros fármacos En un pequeño número de pacientes se ha probado el uso de dapsona, etanercept, interferón-α y CAMPATH-1H (anticuerpo monoclonal anti-CD52) de manera individual con éxito dispar [67-70].
(c) Tratamientos experimentales	
(i)	Fármacos estimuladores de la trombopoyesis ^{a,b} [55,56]
(ii)	Trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas ^a

^a Véanse detalles en el texto; ^b véase un resumen de estos fármacos en la Tabla 4.

infección por *H. pylori* se ha implicado en el carcinoma gástrico, tumores del tejido linfático asociado a las mucosas y enfermedades autoinmunitarias como la PTI [47]. Aunque se desconoce su función patogénica exacta en la PTI, uno de los posibles mecanismos es la reactividad cruzada entre antígenos plaquetarios y la proteína CagA de *H. pylori* [48].

Existen datos contradictorios con respecto a la prevalencia de la infección por *H. pylori* y la eficacia de su erradicación por el tratamiento antibiótico en los pacientes con PTI crónica. En una revisión reciente, 278 de 492 pacientes con PTI investigados fueron positivos en cuanto a la infección por *H. pylori* [47]. El 88% de ellos presentó una erradicación satisfactoria de la infección que se acompañó de una respuesta parcial o completa del recuento plaquetario en el 50% de los casos. Estos datos han de interpretarse con precaución porque la mayor parte de estos estudios proceden de Japón o Italia, donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* es mayor que en otros países; prácticamente ninguno fue controlado con placebo y se constataron variaciones en la definición de respuesta plaquetaria. Además, algunos estudios han indicado que únicamente los pacientes más leves con una PTI de menor duración tuvieron respuestas plaquetarias a la erradicación de *H. pylori*. En tan sólo un estudio pequeño realizado en Taiwán se ha analizado la eficacia de este abordaje en niños con PTI [49]. En los niños con PTI rebelde podría resultar prudente investigar la infección por *H. pylori*. Sin embargo, en caso de identificarse, se desconoce el resultado plaquetario de la erradicación de esta bacteria en un niño con PTI crónica.

Tratamientos experimentales

En algunos niños con PTI pueden emplearse los tratamientos disponibles en la actualidad y observar una buena evolución. Otros no responden suficientemente bien o presentan toxicidad o problemas de tolerabilidad. Es probable que los fármacos trombopoyéticos ocupen un lugar muy destacado en el tratamiento de los niños con PTI rebelde.

Fármacos estimuladores de la megacariopoyesis y trombopoyesis

Hay pruebas científicas considerables que revelan que muchos pacientes con una PTI especialmente rebelde tienen una producción plaquetaria insuficiente. Según se ha comentado anteriormente, este hecho podría obedecer a efectos de los anticuerpos antiplaquetarios sobre la maduración de los megacariocitos o a una carencia relativa de TPO endógena [50-52]. Los ensayos clínicos iniciales con formas recombinantes de TPO se llevaron a cabo en pacientes oncológicos y donantes de sangre, aunque los efectos beneficiosos se vieron contrarrestados por la aparición de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada [53,54], motivo por el que se interrumpieron estos tratamientos.

Posteriormente se desarrollaron fármacos trombopoyéticos más modernos y se iniciaron ensayos clínicos en adultos con PTI. Los abordajes terapéuticos encaminados a incrementar la producción plaquetaria constituyen un campo de investigación muy prometedor en el tratamiento de la PTI y se enumeran en la Tabla 4. Los estudios iniciales confirmaron que AMG531, un péptido estimulador de la trombopoyesis [54], administrado de forma semanal por vía subcutánea, fue seguro, tolerable y eficaz en voluntarios sanos [44]. En un estudio en fase II reciente en adultos se comunicó una respuesta plaquetaria satisfactoria en 10 de 16 pacientes tratados con 1 ó 3 µg/kg de peso corporal · semana durante 6 semanas sin efectos secundarios importantes [55]. Esto se confirmó en un segundo estudio. Acaba de comenzar un ensayo en niños con PTI rebelde crónica. En general, parece que AMG531 representa una opción terapéutica novedosa para los pacientes con PTI, con una eficacia elevada en los adultos rebeldes y con un buen perfil de seguridad. Se han completado otros estudios, aunque aún no se cuenta con sus resultados finales.

Eltrombopag (SB-497115-GR) es otro fármaco trombopoyético, una pequeña molécula que se administra por vía oral. Se ha comprobado que provoca un aumento plaquetario dosis-dependiente en voluntarios sanos [7]. El primer estudio, con 117 pacientes aleatorizados a recibir placebo o una de tres dosis, en la PTI reveló una tasa de respuesta superior al 80% con la dosis más alta, sin aumento de la toxicidad, en comparación con placebo [56]. Un segundo ensayo aleatorizado y controlado con placebo extenso ha confirmado los resultados de este primer estudio en cuanto a la notificación de una toxicidad escasa o problemas de tolerabilidad y una eficacia elevada en los pacientes rebeldes. En 2008 se iniciarán ensayos pediátricos.

En resumen, en los adultos, estos dos fármacos trombopoyéticos son las opciones más eficaces para emprender ensayos sobre el tratamiento de la PTI desde la IGIV en 1981 y su uso revolucionará probablemente el tratamiento de la PTI. También se están comenzando ensayos con otros fármacos, como AKR501 (Tabla 4).

Trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas

La utilidad del uso de ciclofosfamida en dosis altas seguido de un rescate con células pluripotenciales autólogas se ha analizado en 12 adultos con PTI rebelde crónica en que habían fracasado varios tratamientos [57]. La justificación de este abordaje consiste en eliminar los linfocitos autorreactivos que intervienen en la enfermedad. Cuatro de 12 pacientes (50%) presentaron una respuesta completa y dos, una respuesta parcial, así como una toxicidad leve o moderada. Dos pacientes con respuesta fallecieron en el plazo de 1-2 años después del trasplante y la incidencia de sepsis fue superior al 50%. Aunque atractivo, el TCPH debería reservarse para los casos más rebeldes que

Tabla 4 Características de los fármacos estimuladores de la trombopoyesis [55,56]

Fármaco	Estructura y mecanismo de acción	Vía de administración	Estudios clínicos	Comentarios
TPO humana recombinante	Misma estructura de aminoácidos que la TPO y estimula el receptor de TPO	Intravenosa	Aumento del recuento plaquetario en los pacientes tratados con quimioterapia	Se interrumpieron otros estudios debido a la aparición de anticuerpos con reactividad cruzada contra la TPO endógena
Factor de crecimiento y desarrollo de los megacariocitos humano recombinante pegilado	Constituido por las fracciones aminoácidas de la TPO humana acopladas a una molécula de glicol; se une al receptor de TPO	Subcutánea	Aumento del recuento plaquetario en pacientes oncológicos y cinco pacientes con PTI	Se interrumpieron otros estudios debido a la aparición de anticuerpos con reactividad cruzada contra la TPO endógena
AMG531	Proteína recombinante que posee cuatro dominios peptídicos que se unen al receptor de TPO y al fragmento Fc de los anticuerpos IgG, lo que aumenta su semivida	Subcutánea	En estudios en fase 1 y 2 en pacientes adultos con PTI rebelde se confirmó una eficacia elevada	Sin homología de secuencia con la TPO endógena; bien tolerado; sin efectos secundarios importantes con su administración a largo plazo
Eltrombopag (SB-497115-GR)	Agonista no peptídico oral que se une al receptor de TPO en la región transmembranosa	Oral (con el estómago vacío)	Un estudio en fase 2 reveló una tasa de respuesta elevada con muy poca toxicidad en pacientes con PTI rebelde; la fase 3 confirmó el estudio en fase 2	Sin homología de secuencia con la TPO endógena; sin toxicidad importante aparente
AKR-501	Agonista no peptídico de la TPO que se une al receptor de TPO en la región transmembranosa	Oral (con el estómago vacío)	Aumento del recuento plaquetarios en voluntarios sanos; estudios clínicos en curso en la PTI	Semejantes a eltrombopag

PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria; TPO, trombopoyetina.

precisan transfusiones frecuentes, si no diarias, en que ha fracasado la esplenectomía y otros fármacos diversos.

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas urgentes

Aunque raro, los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas potencialmente mortales. Las transfusiones de plaquetas pueden resultar beneficiosas, sobre todo cuando se administran con o después de IGIV y esteroides. Según nuestra experiencia, un bolo de plaquetas debe seguirse inmediatamente de una infusión plaquetaria continua a un ritmo de 1 U cada 1-4 h. En los casos de hemorragia continuada intensa quizá sea eficaz el factor VIIa recombinante (unas 40 U/kg · dosis) [58-60]. Es posible que el ácido ϵ -aminocaproico (Amicar) también resulte útil.

Conclusiones

El tratamiento de los niños con PTI rebelde supone un dilema terapéutico difícil. Aunque es posible que la frecuencia de complicaciones hemorrágicas intensas sea baja, ni mucho menos es tan baja como la descrita en la PTI aguda típica de la infancia. Asimismo, los pacientes limitan su modo de vida como consecuencia de temores constantes y ansiedad en relación con el recuento plaquetario bajo. Hay riesgos hemorrágicos muy reales incluso en quienes presentan recuentos persistentemente bajos durante un período de tiempo. Aunque se dispone de muchas opciones terapéuticas, no existen directrices claras acerca de su eficacia y aplicación. La aparición de anticuerpos monoclonales, como rituximab, se ha mostrado útil en los pacientes con PTI rebelde crónica y los resultados iniciales obtenidos con fármacos trombopoyéticos son extremadamente alentadores. Un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos de la PTI mejorará posiblemente el proceso de selección de las opciones terapéuticas para pacientes concretos en el futuro.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Los artículos de especial interés, publicados en el período anual de la revisión, se han resaltado de la forma siguiente:

- de interés especial
- de interés extraordinario

Pueden consultarse también otras referencias bibliográficas relacionadas con este tema en el apartado de Bibliografía Mundial Actual del número original del artículo (página 108).

- 1 George JN, Woolf SH, Raskob GE, *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
- 2 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995-1008.
- 3 Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49:911-928.
- 4 Dickerhoff R, Von Ruecker A. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 2000; 137:629-632.
- 5 Imbach P, Akatsuka J, Blanchette V, *et al.* Immunothrombocytopenic purpura as a model for pathogenesis and treatment of autoimmunity. *Eur J Pediatr* 1995; 154:S60-S64.

- 6 Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:595–603.
- 7 George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1664–1672.
- 8 Vianelli N, Galli M, De Vivo A, *et al.* Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90:72–77.
- 9 Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:605–617.
- 10 Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133:364–374.
En esta revisión se describe y explica en gran detalle la fisiopatología de la PTI y se ofrece una mayor diversidad de citas bibliográficas que las que aparecen en este artículo.
- 11 Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multidysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54:107–116.
- 12 Berchtold P, McMillan R, Tani P, *et al.* Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989; 74:1600–1602.
- 13 Tani P, Berchtold P, McMillan R. Autoantibodies in chronic ITP. *Blut* 1989; 59:44–46.
- 14 Webster ML, Sayeh E, Crow M, *et al.* Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Blood* 2006; 108:943–946.
En este artículo se ofrecen pruebas experimentales de que la especificidad de los anticuerpos antiplaquetarios determina la respuesta a la IGIV y no mejoró la PTI en los ratones con anticuerpos anti-GPIIb/IX porque los anticuerpos contra la glucoproteína IB/IX plaquetaria destruyen las plaquetas por vías independientes del receptor Fc.
- 15 Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2007; 92:283–284.
En este estudio retrospectivo, Go y cols. confirmaron los datos anteriores [14] en pacientes con PTI. Es importante porque sería muy útil que se pudiera predecir mejor la respuesta a la IGIV.
- 16 Nishioka T, Yamane T, Takubo T, *et al.* Detection of various platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 68:37–42.
- 17 Hed J. Role of complement in immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424:37–40.
- 18 Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003; 28:237–242.
- 19 Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, *et al.* Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996; 87:4245–4254.
- 20 Mouzaki A, Theodoropoulou M, GIANAKOPOULOS I, *et al.* Expression patterns of T_H1 and T_H2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood* 2002; 100:1774–1779.
- 21 Guo C, Chu X, Shi Y *et al.* Correction of T_H1-dominant cytokine profiles by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Immunol* 2007; Epub ahead of print.
- 22 Chang-Lin WU, Jian-Cheng XU, Fang LI, *et al.* Polarization and apoptosis of T cell subsets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:177–184.
- 23 Liu B, Zhao H, Poon MC, *et al.* Abnormality of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007; 78:139–143.
- 24 Psaila B, Bussel JB. Insights into therapeutic mechanisms: measuring immature platelet fraction (IPF) describes response to treatment in immune thrombocytopenic purpura (ITP) [abstract]. *Blood* 2006; 108:319a.
- 25 Coopamah MD, Garvey MB, Freedman J, Semple JW. Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura: an update. *Transfus Med Rev* 2003; 17:69–80.
- 26 Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1–10.
- 27 Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians* 1965; 78:374–390.
- 28 Branehog I, Kutti J, Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1974; 27:127–143.
- 29 Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978; 7:523–539.
- 30 Stoll D, Cines DB, Aster RH, Murphy S. Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 1985; 65:584–588.
- 31 Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, *et al.* Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80:33–40.
- 32 Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989; 320:974–980.
- 33 Siegel RS, Rae JL, Barth S, *et al.* Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1989; 30:206–212.
- 34 Houwerzijl EJ, Blom NR, Van der Want JJ, *et al.* Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:500–506.
- 35 Ucar C, Oren H, Irken G, *et al.* Investigation of megakaryocyte apoptosis in children with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:347–352.
- 36 McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 2005; 81:94–99.
- 37 Gu J, Lu L, Xu R, Chen X. Plasma thrombopoietin levels in patients with aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115:983–986.
- 38 Nomura S, Dan K, Hotta T, *et al.* Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100:728–730.
- 39 Rice L, Nichol JL, McMillan R, *et al.* Cyclic immune thrombocytopenia responsive to thrombopoietic growth factor therapy. *Am J Hematol* 2001; 68:210–214.
- 40 Michel M, Kreidel F, Chapman ES, *et al.* Prognostic relevance of large-platelet counts in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2005; 90:1715–1716.
- 41 Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; 72:121–127.
- 42 Imbach P, Barandun S, Hirt A, Wagner HP. Intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6:171–174.
- 43 Wang J, Wiley JM, Luddy R, *et al.* Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146:217–221.
- 44 Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, *et al.* Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107:2639–2642.
- 45 Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244–2251.
- 46 Food and Drug Administration. Rituxan warning. *FDA Consum* 2007; 41:3.
- 47 Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004; 9:342–346.
- 48 Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, *et al.* Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124:91–96.
- 49 Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, *et al.* Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92:1153–1157.
- 50 McMillan R, Wang L, Tomer A, *et al.* Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103:1364–1369.
- 51 Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, *et al.* Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis *in vitro*. *Blood* 2003; 102:887–895.
- 52 Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, *et al.* Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76:205–213.
- 53 Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100:3457–3469.

- 54 Li J, Yang C, Xia Y, *et al.* Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98:3241–3248.
- 55 Bussel JB, Kuter DJ, George JN, *et al.* AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672–1681.
- 56 Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; Epub ahead of print.
- 57 Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, *et al.* High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:71–77.
- 58 Wrobel G, Dobaczewski G, Patkowski D, *et al.* Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:729–730.
- 59 Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, Roberts HR. The Factor VII–platelet interplay: effectiveness of recombinant Factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:373–377.
- 60 Aguilar C, Lucia JF. Successful control of severe postoperative bleeding with recombinant Factor VIIa in a case of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2007; 82:246–247.
- 61 Imbach P. Refractory idiopathic immune thrombocytopenic purpura in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2003; 5:795–801.
- 62 Perrotta S, Amendola G, Locatelli F, *et al.* Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 121:143–147.
- 63 Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:77–79.
- 64 Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006; 81:19–25.
- 65 Hou M, Peng J, Shi Y, *et al.* Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:353–357.
- 66 Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1560–1564.
- 67 Meeker ND, Goldsby R, Terrill KR, *et al.* Dapsone therapy for children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:173–175.
- 68 McMinn JR Jr, Cohen S, Moore J, *et al.* Complete recovery from refractory immune thrombocytopenic purpura in three patients treated with etanercept. *Am J Hematol* 2003; 73:135–140.
- 69 Hrstkova H, Bajer M, Michalek J. Recombinant human interferon alpha-2a therapy in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:299–303.
- 70 Marsh JC, Gordon-Smith EC. CAMPATH-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy* 2001; 3:189–195.